

③ 公開特許公報(A) 昭61-227524

④ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和61年(1986)10月9日

A 61 K 31/505
// A 61 K 47/00
C 07 D 405/14

7252-4C
6742-4C
7431-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全5頁)

⑧ 発明の名称 プラズンシ製剤及びその製法

⑨ 特 願 昭60-65060

⑩ 出 願 昭60(1985)3月30日

- ⑪ 発 明 者 奈 良 武 志 福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会社福島研究所内
- ⑫ 発 明 者 羽 鳥 得 夫 福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会社福島研究所内
- ⑬ 発 明 者 千 田 敏 福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会社福島研究所内
- ⑭ 出 願 人 トーアエイヨー株式会社 東京都中央区京橋三丁目1番2号
- ⑮ 代 理 人 弁理士 小林 正雄

明 細 書

発明の名称

プラズンシ製剤及びその製法

特許請求の範囲

1. 実質的に非結晶状のプラズンシとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性ゲル高分子、胃溶性薬剤及び腸溶性薬剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分との配合物であるプラズンシ製剤。
2. プラズンシとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性ゲル高分子、胃溶性薬剤及び腸溶性薬剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分との配合比率が1:0.2~3.0(重量比)である特許請求の範囲第1項に記載の製剤。
3. 水溶性ゲル高分子がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び/又はメチルセルロースであり、胃溶性薬剤がポリビニルアセタールジエチルアミノア

テート及び/又はメタクリル酸ジメチルアミノエチル・メタクリル酸メチルコポリマーであり、腸溶性薬剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセタートフタレート、カルボキシメチルセルロース及び/又はメタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーである特許請求の範囲第1項に記載の製剤。

4. プラズンシとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性ゲル高分子、胃溶性薬剤及び腸溶性薬剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分を、有機溶媒に溶解したのち有機溶媒を除去することを特徴とする、プラズンシ製剤の製法。

発明の詳細な説明

本発明は、プラズンシ製剤及びその製法に関する。

プラズンシは、水に難溶性の薬物〔塩酸プラズンシ結晶1gを溶解するのに水10g以上必要(20℃)〕で、循環器系に対する作用を有

し、末梢血管を拡張し、末梢抵抗を減少させて血圧を下降させることから、高血圧症の治療に用いられている。循環器系に作用する薬物の治療効果は血中濃度と密接に関係するが、ブラゾシンの血中からの消失半減期は約2時間と短く、1日数回の服用が必要となる。特公昭60-4188号明細書には、塩酸ブラゾシンの結晶形として、水分含量が約1.5%以下の α 体、 β 体、 γ 体及び無水体、水分含量が4%以上の水和物及び塩酸ブラゾシンメタノレートが存在することが示されている。また、これら各種結晶形の中で、普通錠や注射剤には、他の結晶形は溶解性等に問題があることから、溶解性が比較的高い α 体のみの使用が示されている。しかし、 α 体は経時的に吸湿し、安定形である溶解性の低い多水和物に転化することから溶解性に良好な製剤を維持するには問題がある。一般に溶解性が不十分な医薬品は吸収に問題があり、生物学的利用率が低下することが知られている。本発明者らは、ブラゾシンの溶解性を高め、生物学的

的利用率が改善された製剤を開発するため研究を進めた結果、ブラゾシンを特定の基剤と配合することにより、驚くべきことに塩酸ブラゾシンの α 体よりも溶解性が良好な製剤が得られることを見出し本発明を完成した。

本発明は、実質的に非結晶状のブラゾシンとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性グル高分子、胃溶性基剤及び/又は腸溶性基剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分(配合基剤)との配合物であるブラゾシン製剤である。

本発明はさらに、ブラゾシンと配合基剤を有機溶媒に溶解したのち有機溶媒を除去することを経験とする、ブラゾシン製剤の製法である。

なお有機溶剤を用いずに、配合基剤にブラゾシンを加え、加熱して溶解したのち冷却することにより、実質的に非結晶状のブラゾシンを含有する製剤を製造することもできる。

本発明のブラゾシン製剤の最大の特徴は、ブラゾシンが配合基剤中に実質的に非結晶状に分

散及び/又は溶解していることにあり、この状態ではブラゾシンは水に溶け易く、消化管からの吸収も良好となり、AUC(血中濃度-時間曲線下面積)が大きく生物学的利用率が改善される。

ブラゾシンとしては塩酸塩が好ましいが臭化水素酸、炭化水素酸などの無機酸の塩又は遊離の塩基であつてもよい。塩酸ブラゾシンを用いる場合は、 α 体、 β 体、 γ 体等の結晶形でもよく、またこれら結晶形の2種以上の混合物でもよい。

本発明に用いられる配合基剤のうち、ポリビニルピロリドンとしては、平均分子量が1万~120万、好ましくは1万~20万、特に1万~5万のものがあげられる。ポリエチレングリコールとしては、平均分子量200~2万、常温で固体の製剤を製造するには4000以上のものが好ましい。プロピレングリコールとしては、日本薬局方収載プロピレングリコールが好ましい。

水溶性グル高分子は、水に溶け易く、溶液を乾燥したとき被膜を形成する物質であり、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロース誘導体が好ましく、これらの混合物を用いることもできる。

胃溶性基剤としては、水には不溶であるが酸性域で溶解する物質であり、例えばポリビニルアセチルジエチルアミノアセテート、メタクリル酸メチルアミノエチル・メタクリル酸メチルコポリマーなどが好ましく、これらの混合物も用いることができる。

腸溶性基剤としては、pH 5.0以上で溶解する物質であり、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーなどが好ましく、これらの混合物も用いることができる。

ブラゾシンと配合薬剤の配合比は重量で1:0.2~30、好ましくは1:10である。配合薬剤の配合比がこれより低いと、ブラゾシンとの相互作用が弱く、溶解性の増大及び生物学的利用率の向上が充分でない。また配合比がこれより高くても格別の効果は得られず、溶媒の使用量が増加するため経済的に不利である。

本発明の製剤を製造するに際しては、まずブラゾシンと前記の配合薬剤を有機溶媒に溶解する。この際、界面活性剤を添加剤として用いることにより、薬物の溶解性を更に高めることができる。溶解した混合液には必要に応じ、着色剤、矯味剤、矯臭剤、付着防止剤、増量剤、崩壊剤、可塑剤等を添加してもよい。なおブラゾシンが配合薬剤に溶解する場合は、有機溶媒を用いずに、ブラゾシンと配合薬剤の混合物を加温して溶解したのち冷却してもよい。

次いでこの混合液から有機溶媒を除去するとブラゾシンが配合薬剤中に實質的に非結晶状に分散及び/又は溶解した配合物が得られる。有機溶媒の除去のためには、減圧ないし常圧の濃縮法又は噴霧乾燥法、流動層造粒機に医薬品添加物(粉末状、細粒状、顆粒状又は2種以上の賦形剤を造粒して得られた核粒子)を入れ、混合液を噴霧し、造粒又は被覆したのち乾燥する方法、医薬品添加物を攪拌しながら混合液を注加し練合物を造粒したのち乾燥する方法、遠心

流動造粒コーティング装置を用いて核粒子に混合液を噴霧し、被覆したのち乾燥する方法等を用いることができる。

有機溶媒としてはブラゾシン及び配合薬剤を溶解し得るものであればよく、通常はメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、クロロホルム、塩化メチレン、ベンジルアルコールならびにこれらの混合液が用いられる。有機溶媒は少なくとも各成分を溶解するのに必要な量で用いられる。

界面活性剤としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ステアリン酸ポリオキシ、グリセリン脂肪酸エステルなどが用いられる。

医薬品添加物としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、結晶セルロース、澱粉等の通常医薬品の賦形剤として使用されるものが好ましい。またこれらの賦形剤に例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセ

ルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、さらに好ましくはアルキル硫酸エステル、ジアルキルスルホサチネート等の界面活性剤を配合し、常法に従って造粒したものがあげられる。

こうして得られた粉末、造粒物等に賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤などの添加剤を混合して常法により細粒剤、顆粒剤、硬カプセル剤、錠剤、外用剤、坐剤などとすることができる。なお外用剤とするときは有機溶媒に溶解した状態で軟膏基材例えば白色ワセリン、プラスチック等^造に注加し練合して製することもできる。また、この際ブラゾシンに腸溶性薬剤を配合した粉末又は造粒物及びブラゾシンに腸溶性薬剤以外の配合薬剤を配合した粉末又は造粒物を適宜の割合で混合して製粒化してもよい。

本発明の製剤は、血中濃度の立上りがす早く、AUCは大となり、生物学的利用率が著しく改善できる。

実施例 1

流動層造粒機に乳糖450gと結晶セルロース30gを入れ、塩酸ブライジン(無水体)5g及びヒドロキシプロピルセルロース15gをエタノール500mlに溶解した溶液を噴霧・乾燥して顆粒を得た。この顆粒を32メッシュの篩にて篩過したのち約200mgずつ2号カプセルに充填して1カプセル中塩酸ブライジン2mgを含む硬カプセル剤とした。

実施例 2

実施例1と同様な操作にて、乳糖475g、塩酸ブライジン(無水体)5g、ポリビニルピロリドンK30の20g及びエタノール500mlを用いて顆粒を得た。

実施例 3

実施例1と同様に操作して、乳糖475g、塩酸ブライジン(多水和物)5g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910の20g及びエタノール500mlを用いて顆粒を得た。

g及びプロピレングリコール5gに溶解した溶液を撈拌下に添加・練合して軟膏を得た。

実施例 7

塩酸ブライジン(無水体)15gとポリエチレングリコール4000の1000gを混合し、65℃に加温して溶解し、冷却したのち粉砕して顆粒を得た。

実施例 8

ポリエチレングリコール6000の590gを65℃に加温して溶解する。これに塩酸ブライジン(無水体)5g、1-メントール10g及びプロピレングリコール400gを加え、500rpmで30分間撈拌し、粘性混合物とする。これを温時硬ゼラチンカプセルに充填したのち冷却し、硬カプセル剤を得た。

比較例

塩酸ブライジン(無水体)5g、乳糖450g、結晶セルロース20g及びカルボキシメチルセルロース15gの混合粉末に5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液200mlを加えて練合し、押出し造粒機で造粒したのち乾燥して

実施例 4

塩酸ブライジン(無水体)5g及びジオイソラギッドB(ローム・フアーマ社製品)20gをエタノール500mlに溶解した溶液から、スプレードライ法にて有機溶媒を留去して粉末状物質を得た。

実施例 5

ノンパレルー101(フロイント産業社製品:精製白糖をコーンスターチで被覆した顆粒)490gを遠心流動造粒コーティング装置に入れ、塩酸ブライジン(無水体)5g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート200731の5g及びびツイン80の1gをエタノール500mlに溶解した溶液を、顆粒相互の付着を防止するため必要に応じタルクを添加しながら噴霧・乾燥して被覆球形顆粒を得た。

実施例 6

白色ワセリン84g及びグリセリンモノステアレート5gを約80℃で溶融したのち、これに塩酸ブライジン1gをベンジルアルコール5

顆粒を得た。この顆粒を32メッシュの篩にて篩過したのち約200mgずつ2号カプセルに充填して1カプセル中塩酸ブライジン2mgを含む硬カプセル剤とした。

試験例 1

実施例1及び2で得た本発明製剤A、B、比較例で得た比較製剤P及び塩酸ブライジン結晶(α体)について溶出試験を実施した。試験は日局10「溶出試験法・第2法(回転パドル法)」に準じて行つた。容器に日局第1液200mlと塩酸ブライジンとして20mg相当量の試料を入れ、37℃に保ちながら撈拌翼を用いて200rpmで撈拌した。本発明製剤A、B、比較製剤P及び結晶から経時的に溶出してきた塩酸ブライジン量をUV吸光度法により求めた。その結果を第1表に示す。本発明製剤A及びBからの溶出は比較製剤P及び結晶からの溶出に比べ速やかで、溶出量も多かった。

試験例 2

本発明製剤 A 及び比較製剤 P を体重 10 kg 前後のビーグル犬に 1 頭当り塩酸プラズシンとして 2 mg 相当量を経口投与し、血漿中濃度 (ng/ml) を高速液体クロマトグラフィー法により求めた。その結果を第 2 表に示す。これより本発明製剤 A を投与したときのプラズシンの血漿中濃度は、比較製剤 P に比べてすみやかに上昇し、しかも著しく高いことが知られる。

第 1 表

時間 (分)	溶出濃度 (ng/ml)			
	本発明 製剤 A	本発明 製剤 B	比較製 剤 P	α 体
5	75	79	40	21
10	72	74	40	23
30	68	65	34	29
60	64	60	35	33

第 2 表

時間	血漿中濃度 (ng/ml)	
	本発明製剤 A	比較製剤 P
1	6.0	0.6
2	9.8	4.1
3	9.5	7.3
4	6.9	6.4
6	6.0	5.8